FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937 N°_____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Armand René THIMONNIER

Né le 11 janvier 1910, à Paris

TRAITEMENT

de quelques affections cutanées par le Bactériophage

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES

1937

I. — Professeurs

Le Doyen..... G. ROUSSY

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robrt DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.

II. — Agrégés en Exercice

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.	LACOMME	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BENARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
Jstin BESANÇON	Hydrologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgic.
BULLIARD	Histologie.	Mll J. LEVY	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurol. et Psychiatrie
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MENEGAUX	Pathologie chirurgic.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	OBERLING	Anat. pathologique.
GASTINEL	Bactériologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgic.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie	RENARD	Ophtalmologie.
GIROUD	Histologie.	RICHET	Physiologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	SANNIE	Chimie biologique.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgic
HAZARD	Pharmacologie.	TROISIER	Pathol. expérimentale
HUGUENIN	Anat. pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.	VIGNES	Obstétrique.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — Agrégés rappelés a l'Exercice
pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.	LEROUX	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe a titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique Chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR-VALLERY-RADOT		VELTER	
SÉZARY		ECALLE	Clinique obstétricale.
		GUÉNIOT	
		LE LORIER	
		LÉVY-SOLAL	
		METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mort au champ d'honneur.

A MA MÈRE, A MON BEAU-PÈRE

En témoignage de ma très grande affection, et de ma profonde reconnaissance pour les sacrifices qu'ils n'ont cessé de faire pour moi.

A MA FEMME

Qu'elle trouve ici l'expression de mon grand amour.

A MES PARENTS ET A MES BEAUX-PARENTS

A MES AMIS

A M. le Professeur GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse, et de la bienveillance avec laquelle il nous a accueilli dans son service.

A M. le Docteur E. PEYRE

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et guidé de ses précieux conseils. Témoignage de reconnaissance pour sa grande bienveillance.

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Il y a vingt années, dans une note lue par le regretté docteur Roux à l'Académie des Sciences en séance du 3 septembre 1917, Félix d'Hérelle faisait connaître les résultats aussi surprenants qu'inattendus d'expériences qu'il poursuivait depuis 1915, à Saïgon, sur des sujets atteints de dysenterie bacillaire — affection régnant à l'état endémique dans les basses régions de Cochinchine — expériences qui aboutissaient à la découverte d'un principe vivant invisible, antagoniste des bacilles dysentériques, et auquel il donnait le nom de « Bactériophagum intestinale d'Hérelle ».

Sous l'impulsion de ses travaux, la question du Bactériophage prit dans le mouvement scientifique une importance de tout premier ordre. Depuis, les savants du monde entier contribuent chaque jour à élargir le champ de cette découverte qui, à l'époque, souleva discussions et controverses, et qui, aujourd'hui encore, malgré ce recul de vingt années et les résultats brillants obtenus par les nombreux expérimentateurs, a ses partisans fervents, ses sceptiques et, il faut bien le dire, ses détracteurs.

Malgré les apports scientifiques de ces dernières années il semble bien qu'il s'agisse là d'un pro-

blème considérable dont la portée n'est qu'à peine entrevue, tant dans les domaines de la Biologie et de la bactériologie que dans ceux de la thérapeutique et de la pathologie.

Dès sa découverte, le Bactériophage apparut comme susceptible d'avoir de nombreuses applications thérapeutiques. Son emploi curatif apporta de très intéressants résultats chaque fois qu'on en fit usage au cours des maladies infectieuses humaines ou animales.

La mise en évidence et l'isolement de bactériophages actifs contre les races de Staphylocoques, de Streptocoques, contre les pyogènes en général devaient conduire les expérimentateurs à en faire l'essai dans les suppurations et certaines affections cutanées relevant de ces agents microbiens.

Des observations déjà publiées dans ce domaine paraissaient devoir ouvrir avec confiance le champ de l'expérimentation clinique, et, dans cette voie, nous avons songé à apporter notre modeste contribution personnelle. Si nous y parvenons, nous le devons à la bienveillance de notre maître, le professeur H. Gougerot qui nous a permis l'emploi de cette thérapeutique auprès des malades des salles et de la consultation de son service à l'Hôpital Saint-Louis ; il voudra bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance. Nous le devons également au concours précieux et si amical du Docteur E. Peyre dont les conseils nous ont si heureusement guidés

dans cette étude. Nous remercions également MM. Sertic et Boulgakov qui, nous aidant dans nos examens bactériologiques, ont bien voulu mettre à notre disposition les souches de principes actifs.

Dans la première partie de ce travail, nous inspirant de publications récentes, nous exposerons les caractères du phénomène d'Hérelle, les propriétés et la nature du Bactériophage, son existence chez les individus, sa dispersion dans la nature, les applications qu'il a permis de réaliser, et le rôle qu'il joue, à la fois, et dans la guérison et dans l'acquisition de l'immunité.

La deuxième partie sera réservée à l'étude du Bactériophage dans les affections cutanées ; après avoir fait état des observations cliniqus publiées jusqu'à ce jour, nous préciserons les règles générales que nous avons adoptées pour l'emploi de cet agent curatif. Nous essayerons de le situer à sa juste place parmi les moyens thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE

LE PHÉNOMÈNE DE D'HÉRELLE

Durant la période comprise entre les années 1896 et 1915, quelques auteurs firent connaître l'existence de faits bactériologiques pouvant se rattacher à ceux que d'Hérelle observait lui-même et qu'il communiquait plus tard. Aucun d'eux n'eut l'intuition qu'il se trouvait en présence d'un phénomène important, et, n'en poursuivant point l'étude dans sa nature intime, n'arriva aux déductions remarquables qui font reporter sur la personne de d'Hérelle toute la valeur de la découverte.

En effet, en 1896, Hankin avait constaté que l'eau de certaines rivières de l'Inde, possédait une action antiseptique pour les bactéries en général et le vibrion cholérique en particulier. En outre, il avait remarqué que le principe nocif était détruit par l'ébullition et il avait cru à l'existence d'une substance volatile. Il est probable qu'il s'agissait là d'un bactériophage, comme d'ailleurs dans les phénomènes de laboratoire décrits par Twort en 1915, à propos de colonies de colibacilles, et par Gildmester en 1917, pour les bacilles d'Eberth.

L'expérience fondamentale qui permit à d'Hé-

relle de concevoir l'existence d'un principe invisible, vivant, lysant les bactéries peut se résumer ainsi :

Les déjections d'un malade traité à l'Hôpital Pasteur pour une dysenterie bacillaire sont recueillies chaque jour régulièrement ; une dizaine de gouttes en sont prélevées et ensemencées sur bouillon. Après une nuit d'étuve, la culture est filtrée sur bougie L.3. Quelques gouttes du filtrat sont ajoutées à un nouveau tube de bouillon préalablement ensemencé avec le bacille dysentérique de Shiga, puis remis à l'étuve. Durant toute l'évolution de la maladie, les cultures se développent normalement.

Mais un jour le tube préparé la veille resta stérile ; on s'inquiéta de l'état du malade, qui présentait alors une amélioration notable et entrait rapidement en convalescence. Devant ce fait expérimental, d'Hérelle soupçonna l'existence d'un principe lytique et voulut en préciser les caractères. Il ajouta à ce bouillon resté clair une émulsion de bacilles de Shiga, jusqu'à l'obtention d'un louche franc. Après une douzaine d'heures d'étuve, le tube était de nouveau limpide. Ce fait confirma la vraisemblance de son hypothèse ; aussi poursuivant l'étude du phénomène, il fit plusieurs passages successifs d'une goutte de la culture lysée sur des cultures de Shiga : il en obtenait toujours l'éclaircissement. L'action, au lieu de diminuer, s'exaltait à chaque passage, le principe lytique était donc cultivable en série.

Un bouillon de culture jeune de bacilles de Shiga est additionné de quelques gouttes de la culture lysée. Immédiatement, puis après, une, deux, trois heure d'étuve une goutte est étalée sur gélose inclinée. Après incubation, d'Hérelle obtint sur le premier tube de gélose, une culture de bacilles de Shiga avec 2 plages claires, sur le 2e, 6 plages; le 3e en avait une centaine ; quant au dernier, il ne portait aucune trace de culture. Ceci confirme que le Bactériophage se multiplie, que le principe est condensé sous forme de particules actives, et, d'autre part, que la désagrégation bactérienne ne se produit que si la culture microbienne est composée d'éléments jeunes ; l'arrêt de l'accroissement des plages claires s'expliquant par le fait que le Bactériophage sur la gélose atteint de proche en proche des éléments de plus en plus anciens.

S'il faut que la culture microbienne soit jeune, il faut qu'elle soit vivante, et, ces deux conditions étant remplies, le phénomène est transmissible en série si, toutefois, la densité microbienne ne dépasse point 500 millions de germes au cm^3.

Les agents physiques interviennent dans la production du phénomène : la lyse, possible à 37° est irréalisable à 0°, et cesse à 44°. L'acidité en entrave l'action; les milieux sucrés, fermentescibles, s'acidifiant au développement des cultures, ne sont point favorables ; par contre, une alcalinité légère est propice.

L'action du Bactériophage s'exerce indifféremment en aéro ou en anaérobiose, pourvu que l'une ou l'autre n'arrête point les phénomènes vitaux microbiens. Il en est également de même pour certaines substances antiseptiques.

*
* *

Pour compléter l'étude du phénomène de d'Hérelle, il convient d'examiner en quelques lignes la question des cultures secondaires.

A côté des cas où la bactériolyse a clarifié le milieu d'une façon définitive, il n'est pas rare qu'un tube dans lequel la lyse microbienne s'est effectuée, du moins en apparence, se trouble, soit précocement, soit en 10 ou 15 jours. Macroscopiquement, cette culture est modifiée et présente un dépôt qui, à l'agitation, s'élève sans se dissocier. Microscopiquement, la morphologie des germes est modifiée : les formes coccies remplacent les formes bacillaires, avec tous les états intermédiaires, à partir desquels d'ailleurs, par repiquages successifs, on peut reproduire le bâtonnet initial. Le Bactériophage ne perd en rien de sa virulence ; il coexiste seulement à côté de bactéries devenues résistantes.

La culture secondaire est le résultat d'un phénomène d'accoutumance de la part de la bactérie : moins le Bactériophage est virulent, plus est élevée

la proportion des cultures secondaires ,et plus grand est le nombre des bactéries qui acquièrent l'immunité. Par filtration sur bougie, il est possible d'ailleurs d'isoler le Bactériophage dont la suspension mise à l'étuve, reste, dans la majorité des cas, toujours limpide.

PROBLÈME DE LA NATURE DU BACTÉRIOPHAGE

Connaissant les propriétés du principe lytique, nous devons nous demander quelle est la nature intime de l'élément responsable de la bactériophagie.

L'examen critique du comportement physiologique du Bactériophage amena d'Hérelle à penser que ce principe possède l'ensemble des caractères propres aux êtres vivants .Tous les faits mis en lumière par cet auteur entre 1917 et 1920 furent successivement confirmés par les biologistes, seule, cette dernière conclusion fut fortement attaquée.

Rappelons et discutons brièvement les hypothèses émises qui peuvent se résumer dans le cadre des trois propositions suivantes :

I. — La Bactériophagie est due à l'action d'un principe chimique étranger à la bactérie qui subit la lyse.

II. — La Bactériophagie s'effectue sous l'action d'un principe chimique, ou d'un principe vivant, provenant de la bactérie qui subit la lyse.

III. — La Bactériophagie est due à un principe vivant étranger à la bactérie qui subit la lyse.

I. — L'hypothèse d'un principe chimique étranger à la bactérie fut soutenue par Kabeshima qui croyait à la présence d'un catalyseur d'origine leucocytaire préexistant dans l'intestin, et capable d'activer une prodiastase contenue dans les bactéries qui provoquerait leur dissolution.

Anna Kutner préparant des macérations glycérinées de foie et d'intestin grêle, trouve du Bactériophage dans le filtrat et, partant, le considère comme une enzyme secrétée par les cellules hépatiques et intestinales.

Borchardt en trouvant dans la trypsine se rallie à cette hypothèse.

Ces variétés d'une même théorie sont insoutenables le fait même de déceler le Bactériophage dans l'organisme ne préjuge en rien, quant à son origine. D'ailleurs d'Hérelle dans l'intestin des cholériques, Hauduroy dans celui des typhiques, ont isolé un élément chimique produisant une lyse microbienne, mais dont l'action ne se prolonge pas au delà du 2e ou 3e passage, en raison même de la dilution imposée à la solution.

En face d'un corps tel que le Bactériophage qui exalte sa virulence au lieu de disparaître pour se réduire à néant au cours des passages successifs, un raisonnement logique nous oblige à penser qu'il ne peut que posséder le pouvoir de se réproduire et, partant, celui d'assimiler.

II. — La seconde hypothèse qui fait de la lyse le résultat de l'action d'un principe élaboré par la bactérie elle-même a donné naissance à trois interprétations :

La 1re voit dans cet élément un principe anormal et inerte, et le considère comme un autolysine bactérienne anormale.

La seconde en fait une autolysine bactérienne normale.

La dernière admet que ce principe est normal et vivant.

A) Bordet et Ciucca défendaient la première conception en s'appuyant sur l'expérience suivante :

Ils injectaient à diverses reprises dans la cavité péritonéale d'un cobaye une émulsion de colibacilles ; quelques heures plus tard, prélevant par ponction quelques centimètres cubes de l'exsudat apparu, ils constataient la présence d'un principe lysant le colibacille et qui reproduisait le phénomène en série. Devant ce fait, ces auteurs admettent alors que sous l'influence d'un produit sécrété par les leucocytes dont l'exsudat est très riche, les bactéries subissent une viciation dans leur métabolisme, viciation qui aboutit à leur lyse et qui est héréditaire.

Cette expérience ne peut justifier une telle conclusion. La lyse déterminée par l'injection intrapéritonéale peut n'être due qu'au transit du prin-

cipe lytique de l'intestin au péritoine, à la faveur de l'irritation réactionnelle.

D'ailleurs, cette expérience qui est loin d'être constante réussit toujours, si l'on a eu soin, au préalable, de faire ingérer à l'animal du bactériolysat actif contre le germe infectant.

Si les leucocytes, comme le pensent Bordet et Ciucca, secrètent un produit nécessaire au phénomène de la lyse, le sérum du sang d'animaux fortement immunisés par injections de bacilles dysentériques, doit en contenir en raison même de sa richesse en leucocytes. Or, il n'a jamais été possible à d'Hérelle de déceler la présence d'un tel principe dans le sérum.

D'autre part, il serait bien difficile d'admettre que la viciation bactérienne si elle existait fut héréditaire, si l'on considère qu'après chaque passage le milieu lysé est filtré sur bougie et que, par conséquent, les bactéries sont retenues et ne peuvent prendre contact avec l'émulsion suivante où se produira la lyse. « On ne peut invoquer la transmission d'un caractère acquis lorsqu'il n'y a point de descendants ».

B) La deuxième théorie qui envisage la possibilité d'une autolyse normale a rallié de nombreux auteurs ; ils pensent que sous l'influence d'une cause « X » déchaînante, une lysine, normalement préexistante dans les bactéries, est libérée, déclanchant ainsi le processus, lequel fournit une nouvelle

quantité de principe lytique capable de reproduire le phénomène et ainsi de suite, l'action, une fois déclanchée, peut se poursuivre indéfiniment.

A priori, cette conception est séduisante. On sait en effet que toute cellule renferme des enzymes susceptibles de dissoudre sa matière propre. Cependant ce fait d'autolyse, absolument anormal, est très rare dans les conditions habituelles d'existence, et la lyse obtenue n'est en rien comparable à celle que produit la Bactériophagie.

— Le processus est beaucoup plus lent et aboutit à la formation d'une masse amorphe, insoluble, la culture reste trouble et n'atteint jamais le degré de clarification qui caractérise le phénomène de d'Hérelle.

— Il ne se produit qu'en présence de cultures âgées, et cette condition remplie, on n'est pas certain d'assister à son apparition.

— Le phénomène dans toute sa pureté n'est point transmissible, l'expérience de Jaumain le confirme, il détermine l'autolyse de Staphylocoques en air confiné, mais le liquide ne reproduit jamais la lyse, le Bactériophage n'existant pas.

— Il est certain que l'on connaît des souches renfermant un principe bactériophage, mais celui-ci n'est point d'origine bactérienne. D'Hérelle a montré l'existence de symbiose bactérie-bactériophage ; il a pu toujours séparer ces deux éléments, et obtenir des cultures pures exemptes de principe lytique.

Tous ces arguments semblent devoir faire écarter la théorie de l'autolysine normale.

C) L'hypothèse d'une autolysine anormale ou normale envisagée, il reste à discuter la théorie de Bail qui fait du principe une forme bactérienne filtrante d'origine chromatique.

Tous les faits qui ont été exposés à propos de la conception précédente s'appliquent également ici, les caractères particuliers des bactéries résistantes, la notion de la polyvalence du Bactériophage ne s'expliquent point par la théorie de Bail.

III. — Nous arrivons ainsi à la dernière des trois propositions : Le Bactériophage est un être vivant, étranger à la bactérie, conclusion que d'Hérelle adopta dès ses premières publications, en se basant uniquement sur son comportement physiologique, conception qu'il n'a cessé de soutenir avec succès, faisant état d'arguments précis jamais réfutés et que les recherches récentes sont venues confirmer.

L'assimilation en milieu hétérogène est une propriété fondamentale des êtres vivants. Ils possèdent des ferments qui dégradent la substance alimentaire, et ils en utilisent les produits de dédoublement pour leur développement. De même le Bactériophage s'accroît et se multiplie aux dépens des bactéries en secrétant des ferments lytiques que Sertic parvint à extraire en 1928.

— Le principe a un pouvoir d'adaptation très

développé ; on peut augmenter sa virulence, l'habituer à lyser un germe nouveau, à vivre dans un milieu nocif, acidifié ou antiseptisé.

— Chaque souche a des caractères qui lui sont propres : elle attaque une ou plusieurs races microbiennes, et les passages multiples ne parviennent pas à la dépouiller de ses propriétés.

— La possibilité de l'établissement d'une symbiose avec une bactérie, la résistance du Bactériophage à des températures incompatibles avec la vie de la bactérie lysée, autant de propriétés qui font du Bactériophage un principe vivant, indépendant de la bactérie, parasite de celle-ci, un virus infravisible dont nous décelons les caractères vitaux.

*
* *

Reste à définir la nature physique de ce « microbe invisible ». En réalisant des dilutions successives de filtrat bactériophage dans du bouillon stérile, on peut obtenir une solution définitive dont chaque cmc. renferme 10^{-10} de filtrat originel. On met à l'étuve à 37°, 10 tubes de cultures jeunes de bacilles dysentériques auxquels on ajoute 1 cm^3 de la solution précédente. Après 48 h. on constate que sept émulsions sont troubles et renferment une culture normale de bacilles dysentériques, les trois autres sont limpides et contiennent du principe bactériophage.

Ceci affirme que le Bactériophage existe sous forme « discontinue », qu'il est de nature corpusculaire. Il est constitué d'éléments suffisamment petits pour traverser les membranes les plus tenues, leurs dimensions sont voisines de celles des micelles des globulines du sérum.

PROPRIÉTÉS DU BACTÉRIOPHAGE

Ayant étudié le phénomène fondamental de la lyse, la nature même du Bactériophage, voyons rapidement ses propriétés physiques, chimiques et biologiques.

Physiquement, il est invisible à l'ultra-microscope. Insoluble et de dimension corpusculaire, c'est une micelle colloïdale, porteuse d'une charge électrique négative.

— Ses propriétés filtrantes permettent de l'isoler ; il traverse les bougies, les sacs de collodion.

— La température l'altère. Entre 65 et 75°, il devient totalement avirulent, le chauffage devant être d'autant plus élevé que la souche est plus active.

— Les corpuscules subissent l'action de la pesanteur. Du fond d'un tube laissé en place pendant 11 mois d'Hérelle préleva dix fois plus d'éléments que de la surface.

— La centrifugation à grande vitesse donne le même résultat.

— Les rayons ultra-violets ont une action destructrice rapide.

Les agents chimiques agissent diversement sur

lui : certains le tuent, d'autres l'inactivent, d'autres enfin semblent rester sans effet. Comme pour la température la résistance est en raison directe de la virulence.

— Les réactions chimiques prouvent qu'il est composé de substances protéiques, probablement de nucléo-protéines.

Propriétés biologiques. — Sa multiplication demande un milieu vivant composé de germes jeunes. Il ne se développe pas sur les simples milieux nutritifs inertes.

— Progressivement, on peut l'habituer à vivre sur des milieux acidifiés ou glycérinés qui auraient été mortels à un premier contact.

— Une même souche peut attaquer des bacilles de groupes voisins ; il est polyvalent. On pourra augmenter sa virulence par des passages successifs sur un autre germe, éveillant ainsi une nouvelle activité lytique pour ce germe, tout en conservant intactes les propriétés électives vis-à-vis des premiers.

— On pourra atténuer la virulence, dissocier la polyvalence par le chauffage.

— Les injections répétées de Bactériophage créent une propriété anti-bactériophage du sérum capable d'inhiber l'action du principe lytique.

— Les injections répétées d'une suspension de Bactériophage n'immunisent pas l'animal, mais au contraire, le sensibilisent.

— Les suspensions de Bactériophage possèdent un pouvoir opsonique puissant.

L'UBIQUITÉ DU BACTÉRIOPHAGE

Dans l'intestin de l'individu bien portant, il existe normalement une race de bactériophage qui vit en symbiose avec le colibacille et les autres bactéries de la flore microbienne normale. Ceci est la conclusion de nombreuses études faites par divers auteurs, par d'Hèrelle en particulier qui, sur 23 recherches pratiquées de quinze en quinze jours, sur selles d'individus en parfait état de santé, montra l'existence d'un principe actif :

17 fois contre le coli ;
4 fois contre le bacille de Shiga ;
2 fois contre le Flexner ;
1 fois contre le bacille de Hiss ;
1 fois contre lara A ;
1 fois contre lara B.

Ce Bactériophage présent chez l'adulte ne survient qu'à la fin de la première semaine qui suit la naissance ; il est absent chez le fœtus, et son apparition coïnciderait avec l'ingestion d'un bacille coli-infesté par un protobe bactériophage.

Egalement dans la série animale, l'examen des déjections des différents mammifères a montré l'existence d'un principe lysant les germes des groupes coli, typhiques et para, dysentériques, etc, etc...

En milieu épidémique on peut trouver chez l'individu non malade un principe actif contre les germes de l'affection qui sévit dans son entourage, provenant des convalescents qui ne cessent d'en éliminer durant plusieurs mois.

Dans l'organisme malade, l'apparition du Bactériophage, ses modalités d'action conditionnent la guérison.

Les recherches ont porté sur des typhiques et des dysentériques. La lyse est recherchée quotidiennement sur filtrats de selles qui sont mis en présence du germe causal. Au début de l'affection, le principe n'existe point, il ne se manifeste qu'à la défervescence et ne disparaît qu'avec elle ; parfois, il n'apparaît qu'à la convalescence. D'abord actif vis-à-vis des colibacilles, sa virulence s'étend au germe pathogène, elle disparaît ensuite pour revenir s'il se produit une rechute.

Les recherches de Hauduroy sur le sang de typhiques en voie de guérison ont montré la présence d'un bactériophage actif qu'il met en évidence après 7 ou 8 passages dans les hémocultures positives, après 2 ou 3 dans les hémocultures négatives.

Le Bactériophage joue un rôle considérable dans la guérison et le pronostic de l'affection semble être en rapport avec la présence, l'activité et le nombre des principes actifs.

Très répandu dans la nature, il provient des déjections animales qui souillent le sol ou l'eau ; l'étude de divers échantillons de terre, d'eau pro-

venant de la mer, de fleuves ou de puits a montré qu'il était d'autant plus abondant que les échantillons avaient de raisons d'être pollués. Ainsi l'eau des fleuves qui traversent des agglomérations est plus riche en Bactériophage à sa sortie qu'à son entrée ; de même, l'eau de la Méditerranée est plus riche devant Marseille que loin de la côte.

LE BACTÉRIOPHAGE ET LE PROBLÈME DE L'IMMUNITÉ

Dans ce chapitre, nous allons essayer de préciser les rapports existants, pour certains, entre le Bactériophage la guérison, l'immunité.

« L'acte de guérison est une conséquence du comportement du Bactériophage et des réactions qu'il déclanche », telle est la conception de d'Hérelle,conception neuve, originale et qui ne fut que la conclusion des longues recherches entreprises par ce savant sur la dysenterie bacillaire, la typhose aviaire, la peste bubonique, le choléra asiatique et d'autres maladies encore dans lesquelles l'exactitude de ses vues se trouva toujours confirmée. Pour entrer un peu plus dans le détail des idées, examinons dans leurs grandes lignes les déductions auxquelles aboutit d'Hérelle et qui, maintes fois vérifiées, montrèrent toujours que :

a) la guérison est le fait de l'apparition et de l'adaptation d'un bactériophage virulent ; l'entrée en convalescence coïncide avec le moment où l'activité du bactériophage est suffisante pour provoquer la lyse totale des germes en cause. Si l'activité fluctue, l'état du malade enregistre ces fluctuations ;

b) dans les cas où la virulence du bactériophage apparu est faible et décroît secondairement le malade finit par succomber au moment où l'activité du bactériophage est redevenue nulle°;

c) s'il n'apparaît point suffisamment tôt, le malade succombe invariablement.

Récemment, un autre exemple instructif confirma ces données : Après opération large d'un foyer ostéomyélitique, la méthode d'Orr consiste à laisser en place le pansement sans y toucher durant huit semaines, ce temps écoulé, la plaie apparaît « propre et saine ». D'après Orr, l'amélioration serait due au repos, à l'immobilisation, à l'absence de réinfection. L'éminent chirurgien Albee avec Miss Marjorie Patterson et M. Word Mac Neal ensemençant l'exsudat de cette plaie ont, dans 94 % des cas, observé l'apparition spontanée d'un Bactériophage spécifique.

D'autre part, Hauduroy observa à plusieurs reprises, qu'une hémoculture pratiquée chez un typhique avéré montrant, après vingt-quatre heures, des bacilles d'Eberth, n'en donnait plus trace après quarante-huit heures ; par contre, un principe lytique était apparu dans le milieu et parallèlement, l'amélioration du malade et sa guérison survenaient. Ce phénomène de laboratoire, qui nous permet de comprendre la théorie de d'Hérelle, en confirme en outre toute la validité.

Mais son exactitude, déduite de l'observation

des faits, ne pouvait être démontrée qu'en reproduisant expérimentalement le processus de la guérison, et en employant, pour ce faire, le Bactériophage comme agent curatif. Utilisant les souches appropriées au cours de très graves maladies comme la peste bubonique, la dysenterie bacillaire, le choléra asiatique, d'Hérelle en abaisse la mortalité dans des proportions considérables, au point que l'emploi de la Bactériothérapie dans ces affections est, pour beaucoup, devenu classique aujourd'hui.

Si le Bactériophage est l'agent de la guérison, il en est aussi l'agent contagieux au cours des épidémies. Répandu à profusion dans les déjections de l'individu convalescent, se disséminant par l'emprunt des mêmes voies et vecteurs que les germes pathogènes il « contamine » les individus sensibles manifestant chez eux son action prépondérante : la maladie ne se déclare pas, l'épidémie décline ; elle cessera lorsque tous les individus sensibles seront contaminés par ces bactériophages adaptés, provenant de l'intestin des convalescents.

La vérification en fut faite par d'Hérelle en 1927, dans la contrée du Penjab, dans l'Inde. Pour user d'un mode normal d'infestation des souches de Bactériophages anti-cholériques furent versées directement dans les puits fournissant l'eau potable à la population de certains villages de cette contrée, d'autres villages, non traités, servaient de témoins. L'extinction de l'épidémie dans les premiers

s'observa dans les 48 heures ; dans les seconds, soumis aux mesures prophylactiques habituelles, l'infection cholérique demanda vingt-six jours pour disparaître. Ces expériences, reprises et reproduites sur une plus grande échelle par Morisson, dans la province d'Assam, donnèrent des résultats d'une netteté telle, qu'ils obligent à reconnaître la contagiosité du Bactériophage, agent normal de la guérison.

Que deviennent en face de ces faits les théories qui veulent expliquer la régression de la maladie par la constitution chez l'individu d'un état d'immunité ? L'immunité ne peut expliquer la guérison ; comment expliquerait-elle, en effet, les rechutes qui parfois se produisent au cours de la convalescence de maladies fortement immunisantes, telles que la typhoïde ou la peste ! Il est bien certain qu'aucune rechute ne serait possible si une immunité établie avait amené la guérison de la maladie première.

D'autre part, l'expérimentation sur plusieurs maladies animales montre qu'il faut plusieurs jours pour que l'immunité soit effective. Or, dans certaines affections à marche rapide, telles que le choléra « les malades qui guérissent entrent généralement en convalescence deux à trois jours après le début des symptômes ; dans certains cas même, on voit un malade, atteint d'emblée d'une forme très grave s'améliorer brusquement et être en pleine convalescence douze à quinze heures après le début des premiers symptômes qui ont été précédé d'une incu-

bation de quelques heures ». Dans ces cas encore, il est vraisemblable que le processus de l'immunité ne peut se dérouler dans un laps de temps aussi court et que la guérison n'est point le fait d'une immunité n'existant pas encore. Celle-ci apparaissant plus tardivement, trois semaines environ après la fin de la maladie, loin d'être la cause, elle est une conséquence de la guérison.

Cet état réfractaire que confère à l'organisme certaines maladies lors d'une première atteinte peut être également le but qu'une vaccination cherche à réaliser à titre prophylactique. Aussi faisant de la guérison le test de l'immunité, soudant étroitement ces deux termes et oubliant que celle-ci ne se constitue qu'après un laps de temps déterminé, on a voulu faire jouer à la vaccination le rôle d'agent curatif, rôle qui la dépasse et auquel elle ne peut prétendre.

Autre fait sur lequel les expérimentateurs n'ont point porté suffisamment leur attention. Non seulement ils ont voulu créer par l'usage de vaccin une immunité au cours de l'évolution d'une affection, mais aussi ils ont voulu vacciner, — et ceci semble paradoxal — contre des maladies ne se vaccinant point elles-mêmes, et pour lesquelles, hélas, il n'y a aucune possibilité d'immunité, telles sont les infections à staphylocoques à streptocoques, fréquemment récidivantes et pouvant se reproduire sous des formes variées ; telles sont aussi les coli-bacilloses d'une chronicité souvent désespérante. Pourtant, la

vaccinothérapie a enregistré quelques succès à son actif ; nous pensons que ce n'est point en tant que vaccin qu'elle a pu agir dans ces cas heureux, mais en tant que médication de choc, modificatrice d'un terrain sensible.

Dans les maladies immunisantes, le Bactériophage intervient-il dans la constitution de l'état réfractaire ? Nous savons que son action destructrice s'exerce par deux mécanismes, l'un direct, en pénétrant à l'intérieur des germes et se développant aux dépens de leur substance, l'autre indirect, en sécrétant des lysines qui se répandant dans le milieu, provoquent, d'une part, la dissolution des bactéries et, d'autre part, par leur pouvoir opsonique puissant, activent la phagocytose. Nous pouvons concevoir (d'Hérelle et Le Louet l'ont démontré) que la substance bactérienne, répandue ainsi dans le milieu, mise dans un état physico-chimique propre à impressionner les cellules de l'organisme, provoque de la part de celles-ci des modifications et des réactions leur conférant des propriétés nouvelles, telles le pouvoir lors d'une réinfection, de transformer le « réactogène » en aliment, état organique correspondant à la conception de l'immunité définie par Tzanck.

En raison de cette action : la destruction bactérienne et sa conséquence, l'établissement de l'immunité conditionnée à la fois par un processus direct et par un processus indirect nous pensons que par cette propriété seconde la théorie de la guérison

présentée par d'Hérelle s'accorde avec celle de Metchnikoff et avec la biophylaxie de Tzanck.

Nous pouvons en conclusion adopter la phrase de Raiga : « Après Pasteur qui avait montré la cause de la maladie, la découverte de d'Hérelle nous apportant la cause de la guérison est une grande découverte dans le sens même que l'a définie Claude Bernard : Une grande découverte est un fait qui, en apparaissant dans la science a donné naissance à des idées lumineuses dont la clarté a dissipé un grand nombre d'obscurités et montré des voies nouvelles ».

CONDITIONS NÉCESSAIRES

A LA PRODUCTION DU PHÉNOMÈNE DE LYSE

De l'étude des faits exposés dans la première partie de ce travail, relatant le phénomène de d'Hérelle et ses modalités, à l'introduction du principe lysant dans le champ thérapeutique, il n'y avait qu'un pas, lequel d'ailleurs fut bien vite franchi.

Aussitôt connu, le Bactériophage séduisit les expérimentateurs et nombreux furent ceux qui conquis par cette arme entièrement nouvelle, quant à sa nature et son mode d'action, l'employèrent au cours d'affections les plus diverses. Les résultats souvent hélas, déçurent bien des espérances, et peut-être, comme tant d'autres thérapeutiques, serait-elle oubliée, et le phénomène de lyse serait-il demeuré dans le domaine de la science pure si des chercheurs n'avaient persisté dans cette voie et ne s'étaient attachés à préciser les causes d'insuccès

Qu'il soit naturel ou provoqué, le phénomène de guérison nécessite pour son accomplissement la coexistence, d'une part d'une bactérie sensible à l'action d'un Bactériophage virulent, d'autre part, d'un milieu vivant, favorable au phénomène lytique. La nécessité absolue de la réunion de ces élé-

ments n'a pas toujours été présente à l'esprit des expérimentateurs qui usèrent de la phagothérapie et l'oubli de cette règle peut expliquer bien des échecs.

En ce qui concerne le premier facteur, c'est-à-dire la question du principe lytique, il est reconnu maintenant d'une façon presque unanime que l'emploi des Stocks-Bactériophages est de beaucoup supérieur à celui des auto-Bactériophages, car les premiers sont constitués par un mélange de races sélectionnées hypervirulentes, d'action extrêmement rapide, dont l'ensemble est actif pour une souche quelconque de l'espèce bactérienne donnée, et que la pratique consistant à préparer les Auto-Bactériophages, ayant les mêmes caractères, pourrait dans certains cas, demander plusieurs mois de recherches faites par un spécialiste alors que l'emploi de Stocks-Bactériophages vis-à-vis d'une bactérie sensible peut le plus souvent être facilement réalisé.

Etre en possession d'une suspension polyvalente d'activité rapide, observer « in vitro » le phénomène de lyse est satisfaisant pour l'esprit et peut nous armer efficacement pour la lutte thérapeutique ; mais, là, n'est que la première partie du problème dont une facile solution a pu tromper nombre d'auteurs, qui ont cru ces éléments suffisants pour obtenir la guérison.

La deuxième partie doit considérer le terrain organique lui-même qui est le support de la lutte. Ne favorise-t-il pas, par sa constitution chimique ou biologique, l'une des parties en présence ? Nous

abordons, dès lors la question des antiphages définie par Bordet et Ciucca et reportée sur le terrain pratique par Raiga. Un staphylocoque lysable in vitro, peut ne pas l'être in vivo. Un tel état réfractaire est réalisable au laboratoire lorsqu'on ajoute au bouillon de culture une certaine quantité de sérum sanguin.

Les antiphages présents chez le malade inhibent le phénomène, et constituent un obstacle aussi bien à la guérison naturelle qu'à la guérison provoquée. Aussi, sera-t-il nécessaire de les détruire, si l'on veut, in-vivo, reproduire la Bactériophagie.

L'hyperglécémie (avec ou sans glycosurie concomitante) autre condition inhérente au terrain, favorise la pullulation des germes, en particulier dans les stapylococcies. On devra s'attacher à ramener le sucre sanguin à son taux normal, afin d'avoir au cours de ces affections souvent à manifestations cutanées, les chances maximum de réussite.

L'étude de ces différents facteurs nous permettra alors de faire le bilan de l'affection, d'en établir le pronostic et, souvent d'en modifier très heureusement l'évolution.

DEUXIÈME PARTIE

Les publications ayant trait à l'usage du Bactériophage en thérapeutique dermatologique ne rapportent que des cas d'infections staphylococciques.

Ce sont Bruynoghe et Maisin qui, les premiers en 1921, appliquent la phagothérapie à six cas de furoncles ou anthrax, avec des résultats favorables. La voie utilisée est la voie sous-cutanée, l'agent est introduit le plus près possible des régions malades.

Quelques mois plus tard, Gratia fait connaître les résultats d'une cinquantaine de cas d'affections staphylococciques traitées dans les Hôpitaux de Bruxelles, et conclue que ce traitement exerce sur l'évolution des anthrax, abcès sous cutanés, furoncles, des « effets incontestablement favorables ».

Hauduroy applique également avec succès le traitement bactériophagique à un anthrax grave.

Le thèse de Bastin nous apporte sept nouveaux cas de furonculose, anthrax, fistules opératoires, suites d'appendicectomies ostéomyélite, traités par la même thérapeutique employée à la fois localement et par la voie hypodermique. Sauf pour l'ostéomyélite l'action du principe lysant s'est montré nettement favorable.

Mourret dans sa thèse cite 14 observations du

même ordre dont cependant un phlegmon des gaines du pouce, deux abcès du sein et deux adénites axillaires. Les résultats obtenus se montrent encore favorables, sauf pour un abcès du sein dans lequel le traitement n'amène aucune amélioration.

Gougerot et Peyre usant du Bacté-Staphyphage guérissent trois sycosis, dermatose réputée pour sa tenacité.

Bazy applique le traitement à toutes sortes d'affections pyogènes localisées. Dans certains cas, il cerne les lésions par plusieurs injections de Bactériophage, dans d'autres, il utilise, avec des résultats comparables, la voie parentérale et constate que la guérison survient dans un délai très court.

Blum et Peyre dans les acnès pustuleuses rebelles aux autres thérapeutiques ponctionnent les éléments et injectent « loco dolenti » 1 à 2 % de cm^3 de Bactériophage. Le traitement poursuivi une quinzaine de jours amène la guérison.

Blum et Meyer s'adressant aussi à des acnés rebelles pustuleuses et tubéreuses, obtiennent des résultats semblables.

Egalement depuis 1928, Raiga a traité de nombreuses affections staphylococciques à localisations variées. Sur le terrain clinique, il s'attache à préciser les facteurs conditionnant la guérison, et il est amené à considérer les antiphages staphylococciques et surtout streptococciques, comme étant un test

biologique permettant de juger l'aptitude de l'organisme à bénéficier de la Bactériophagie au cours de ces affections. L'expérimentation de l'auteur comporte actuellement plus de deux mille observations; l'étude détaillée de 362 cas de furoncles et anthrax de la face, traités exclusivement par le Bactériophage, donne une mortalité globale de 0,85 %, pourcentage inférieur aux statistiques publiées.

Peyre et Braunberger relatent encore quelques exemples où le bactériophage, employé en dernier ressort dans plusieurs cas de furonculose, permit d'obtenir une cicatrisation rapide sans récidive.

De tous ces travaux, se dégagent les conclusions suivantes :

Pour les infections directement accessibles, l'administration « in situ » s'est toujours montrée la meilleure, la voie hypodermique favorise le développement des antiphages. Si néanmoins, l'introduction par voie parentérale est pratiquée, il ne faut jamais dépasser 3 injections et les échelonner sur un délai de 48 heures au maximum.

La nécessité d'une longue adaptation du « protobe » aux germes à dissoudre ne pouvant se réaliser à brève échéance, on doit user de bactériophage polyvalent actif, pour toutes les races de l'espèce bactérienne en cause. Dans la majorité des cas, cette condition est obtenue par les stocks bactériophages.

L'auto-hémothérapie sera appliquée lorsque

l'examen sanguin aura montré la présence d'anti-phages ; elle lèvera l'obstacle qui s'oppose à la bactériolyse.

Lorsqu'on fait usage de la phagothérapie, il faut la mettre seule en œuvre, ne point lui adjoindre d'autre thérapeutique qui serait capable d'en altérer le principe, ou de rendre résistante sur le malade une bactérie primitivement sensible.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI DU BACTÉRIOPHAGE

La connaissance de cette documentation a tracé notre ligne de conduite au cours de nos essais thérapeutiques. Nous en inspirant, nous avons pensé d'abord que notre traitement devait se conformer à la nature du terrain sur lequel le germe se multiplie et sur lequel le Bactériophage devra agir. En conséquence, nous avons été amenés à rechercher les antiphages ; lorsqu'ils existaient, nous les avons détruits par auto-hémothérapie, nous avons vérifié leur disparition, et nous avons appliqué le Bactériophage directement sur les lésions, au contact même des germes pathogènes qu'il est apte à détruire.

« La technique « locale » est la meilleure. En effet, même avec des Bactériophages dont l'activité vis-à-vis des staphylocoques cultivés était contrôlé, les premiers malades ne furent pas influencés par l'injection sous-cutanée. »

Nous avons usé des Stocks-Bactériophages appropriés qui sont extrêmement polyvalents en proscrivant l'usage simultané de tout autre thérapeutique, chimique en particulier, capable d'altérer ou de détruire l'activité du principe lytique. Mais en

raison même des affections que nous avons eu traiter, l'application locale du principe lysant, tout en étant réalisable, se heurtait à de sérieuses difficultés d'ordre pratique. La qualité, la forme des lésions, leur étendue ne nous permettaient point d'appliquer à leur contact de simples compresses humectées de Bactériophage en raison même de la quantité vraiment considérable qu'il nous aurait fallu utiliser, de l'évaporation inévitable qui, rendant les pansements adhérents, aurait détruit tout le bénéfice de notre traitement.

Aussi, pour obvier à ces inconvénients, sur les conseils de MM. Gougerot et Peyre, avons-nous songé à incorporer notre agent thérapeutique à un excipient, à préparer une pommade. Pour ce faire, nous devions rechercher un corps gras remplissant les conditions suivantes :

1° N'altérant en rien les propriétés des corpuscules vivants ;

2° Pouvant être stérilisé par tyndalisation sans se décomposer ;

3° Capable d'incorporer dans sa masse une quantité de liquide ;

4° Chimiquement neutre, ou légèrement alcalin ;

5° Fusible à une température inférieure à 60°.

Le choix s'est porté sur la lanoline, graisse extraite du suint de mouton, qui possède ces différentes qualités. En dehors de ses propriétés calmantes,

assouplissantes, décongestionnantes, elle présente une très légère réaction alcaline ; elle fond entre 35° et 42°. Facilement stérilisable, elle est aseptique et peut incorporer son poids d'eau. Aisément absorbée par la peau, elle facilite l'utilisation de nombreux médicaments.

Voici la technique qui est employée pour cette préparation :

Après stérilisation par tyndalisation et répartition du corps gras en tubes stériles, nous avons versé, avec toutes les précautions aseptiques d'usage, les cultures de Stocks-Bactériophages, 2 cm³ dans 20 grammes environ de lanoline à 45°, en mélangeant au moyen d'un agitateur, jusqu'à refroidissement, pour bien incorporer le liquide à la masse. L'opération terminée, le tout, de coloration jaune crème, doit être homogène. Disons tout de suite que ces manipulations se heurtant à de nombreux obstacles techniques, sont strictement du domaine des laboratoires, et, se réalisant à l'hôpital, ne peuvent passer dans la pratique commerciale courante.

Cette préparation faite il importait d'être fixé sur le devenir du Bactériophage que nous avions ainsi emprisonné et de connaître notamment s'il persistait avec modification ou amoindrissement de son activité. Si oui, combien de temps encore sa virulence était-elle effective?

Une parcelle de pommade préparée avec le

Bacté-Staphy-phage fût ensemencée sur bouillon en présence de Staphylocoques (tube N° 1) à côté de trois tubes témoins ;

Pommade sur bouillon (tube n° 2).
Lanoline sur bouillon (tube n° 3).
Staphylocoques sur bouillon (tube n° 4).

L'ensemble fut mis à l'étuve. Seul, le tube n° 4 (staphy sur bouillon) se troubla. A partir du tube n° 1, filtrant sur bougie L.3, nous pûmes obtenir la reproduction de la lyse en série.

Cette première expérience avait été effectuée avec une pommade vieille de huit jours ; nous recommençâmes avec une de quinze jours de date et aboutîmes aux mêmes résultats.

Par centrifugation à chaud, la lanoline se sépare en deux couches : l'une, inférieure, liquide, l'autre supérieure, plus légère, formée de lanoline déshydratée. Nous avons reproduit les mêmes recherches que précédemment, en prélevant quelques gouttes de la couche inférieure liquide et utilisant des émulsions plus âgées (la dernière soumise au contrôle datait de 6 semaines). Nos résultats toujours positifs montrèrent dans le tube n° 1 la persistance du principe lytique filtrant et transmissible en série.

Le résultat favorable de ces expériences de laboratoire nous incitait dès lors à user de notre préparation avec le légitime espoir d'en retirer tout le bénéfice de la Bactériophagie.

OBSERVATIONS RECUEILLIES

Le bactériophage fut employé dans le service du professeur Gougerot (1), il y a maintenant plus de dix ans, et les premiers essais s'adressaient à des cas réputés incurables, tel le sycosis, dont voici quelques observations :

Le premier malade est un médecin atteint de sycosis pustuleux variété superficielle avec dermo-épidermite érythémato-squameuse.

Obs. 1. — M. C..., externe, souffre depuis plus d'un an de sycosis, folliculites de la barbe, très nombreuses repullulant sans cesse sur une nappe de dermo-épidermite érythémato-squameuse qu'aucun traitement n'a amélioré : vaccin, auto-vaccin, auto-hémothérapie, etc... L'ensemencement d'une des pustules donne une culture de staphylocoques dorés contre lesquels le bactériophage spécifique est éduqué. Après les premières applications, chaque élément devient plus franchement pustuleux et purulent avec pourtour rouge légèrement induré. Les jours suivants, les pustules inoculées se déssèchent et disparaisent. La peau reste légèrement kératosique, mais s'assouplit facilement avec quelques lotions soufrées.

(1) Gougerot et Peyre.

Obs. 2. — M. M...

Le 2e cas est un tailleur qui, depuis 1916, est atteint de sycosis en nappe de toute la barbe avec grosses pustules sur un large placard de dermo-épidermite microbienne eczématiforme suintante de la moustache et de tout le pubis.

L'auto-vaccin, l'auto-hémothérapie, la radiothérapie appliqués à deux reprises n'amènent aucune amélioration, et cependant la radiothérapie a été intense, puisqu'elle a laissé des plaques d'alopécie définitive.

Les cultures montrent qu'il s'agit de staphylocoques dorés. On adapte le bactériophage anti-staphylococcique. Après 2 injections sous-cutanées, tout semble s'atténuer en quelques jours, mais au bout de 3 semaines, apparaît une nouvelle poussée, les éléments pustuleux sont plus rares et semblent évoluer rapidement vers la suppuration. Quelques-uns d'entre eux prennent l'aspect nettement furonculeux.

C'est alors que, toutes les 48 heures, on entreprend les applications locales ; tous les éléments attaqués par une goutte de bactériophage s'exaspèrent, puis se dessèchent et disparaissent.

M... poursuit son traitement tant au pubis qu'à la barbe, les pustules deviennent de plus en plus rares et il est légitime d'espérer que la guérison est restée définitive, car le malade n'a point reparu ; il

se serait représenté à nous, comme il avait coutume de le faire, si l'amélioration ne s'était pas maintenue.

Obs. 3. — Mme M...

Cette malade présente depuis 1922 une dermo-épidermite pustuleuse de la face et du cuir chevelu (ancien eczéma séborrhéique pustuleux).

Une des pustules ensemencée donne une culture pure de staphylocoques dorés et les applications locales de bactériophage dûment éduqué, amènent au début une amélioration nette ; mais le traitement n'est suivi ni assez régulièrement, ni assez minutieusement par la malade et les éléments pustuleux réapparaissent. La malade revient à la consultation et le traitement est repris sérieusement. En 15 jours, les pustules deviennent plus rares et prennent un aspect séborrhéique banal.

La malade, revue quelques mois plus tard, était guérie.

Obs. 4. — Nous citerons un autre cas de sycosis pustuleux avec dermo-épidermite exulcéreuse suintante de la face, de la barbe, du cuir chevelu en cours de traitement : les éléments sont par endroits confluents et l'application demande une extrême patience. Le malade se félicite déjà d'une très grande amélioration, alors que les traitements clas-

siques restaient impuissants à éteindre les lésions. Mais, très négligent, il s'arrête dès qu'il se trouve moins repoussant, content de ce demi-résultat.

Cette même action heureuse a été retrouvée dans plusieurs cas de furonculose (1).

Obs. 5. — M. P..., depuis trois ans, subit des poussées furonculeuses contre lesquelles divers traitements généraux ou locaux furent essayés sans succè. Les furoncles évoluaient toujours jusqu'à l'induration et la suppuration. Aux différents stades de cette évolution, le bactériophage fut inoculé localement, soit au vaccinostyle, soit à l'aiguille ; très rapidement les lésions guérirent.

En appliquant ce traitement dès le début, on fit avorter les pustules qui commençaient à se développer.

Obs. 6. — Mme Gra... souffre depuis 6 mois d'une série de furoncles à différentes localisations : nuque, mains, seins.

Dans un abcès du sein, le pus prélevé présente une réaction leucocytaire polynucléée franche ; les germes, très nombreux, sont des staphylocoques blancs retrouvés en culture, puis aux ensemencements. Une seule injection intra-musculaire à la

(1) Peyre et Braunberger.

fesse et quelques gouttes d'une seconde ampoule dans chaque furoncle suffisent à provoquer une guérison sans récidive.

Obs. 7. — M. Lar... est atteint de furonculose depuis plusieurs mois, Tantôt, ce sont de gros abcès profonds, tantôt de petits éléments disséminés, certains même ne représentent que la forme banale des dermites pustuleuses. Le pus recueilli contient de nombreux polynucléaires.

La flore microbienne est constituée de coccis assez polymorphes qui ont présenté une résistance à l'action bactériophagique et pour lesquels plusieurs passages ont été nécessaires à l'adaptation du bactériophage.

Le bactériophage enfin obtenu est employé localement dans les pustules ou dans les furoncles : aucun élément nouveau n'est réapparu depuis.

Obs. 8. — Mme Cos... Il s'agit de furoncles multiples qui se propagent depuis 2 ans chez une femme obèse. Le pus recueilli dans un des abcès est constitué de polynucléaires et de débris cellulaires. Les germes, très nombreux, sont des staphylocoques immédiatement sensibles à l'action du bactériophage et dont quelques gouttes, instillées dans chaque furoncle, amenèrent la résorption et la cicatrisation si rapide, que la malade elle-même qualifia de « merveilleux succès ».

Obs. 9. — M. Char... souffre depuis plusieurs années d'une acné conglobata. En voici l'observation :

La maladie a débuté en 1923 (le malade avait alors 19 ans) par une phase véritablement préparatoire où des pustulettes d'acné banale ont envahi la face et la nuque. Persistant jusqu'en 1925, où elles se transforment en devenant croûteuses et suppurantes, elles se généralisent à tout le corps, en particulier à la région dorsale et aux membres inférieurs. Soignées par le rayons ultra-violets, elle disparaissent en trois mois. Depuis, le malade fit plusieurs autres poussées, guérissant spontanément.

La dernière atteinte, plus sérieuse que les précédentes, date d'un an. Jusqu'à ce jour, 14 novembre 1934, elle a résisté à toutes les thérapeutiques (Traitement anti-syphilique, vaccins, U.V., soufre, etc...).

Au premier examen, on distingue 4 types de lésions :

1) Des pustulettes d'acné de quelques millimètres de diamètre, entremêlées de folliculites et de fistulettes suppurées ;

2) Des petits nodules de 1 à 2 cm. suppurant à leur centre, entourés d'une auréole inflammatoire:

3) De gros nodules dermo-épidermiques d'acné conglobata de 2 à 3 cm. infiltrés, abcédés, isolés ou confluents en placards de 40 à 250 mm., entourés d'une large auréole inflammatoire. Ils sont tan-

tôt recouverts d'une croûte noirâtre masquant des logettes suppurées, acuminés en clapiers hypodermiques, tantôt profondément ulcérés, tantôt végétants et saillants.

4) Spontanément ou après traitement, les lésions disparaissent, laissant de larges cicatrices irrégulières, déchiquetées, amincies, dépigmentées.

La proportion relative et l'aspect des divers éléments sont assez variables sur les différentes parties du corps. Les 2 joues sont ravagées par des abcès et des ulcérations ; le reste du visage n'a que de nombreuses pustulettes d'acné.

Sur la nuque, un placard cicatriciel s'étend d'une oreille à l'autre, centré par des lésions croûteuses et suppurantes.

La face antérieure du thorax, les membres supérieurs, l'abdomen, ne sont atteints que d'une acné banale. Dans le dos, les lésions sont intenses, grands placards ulcérés, tomentueux, bourgeonnants, surélevés et suintants.

Aux membres inférieurs, les lésions sont au maximum plus intenses que dans la région dorsale.

L'examen général ne fournit aucun renseignement intéressant en dehors d'une polyadénopathie dans les territoires ganglionnaires correspondant aux régions infectées.

Les réactions spécifiques sont négatives.

La cytologie montre de nombreux polynucléaires altérés, de très nombreux coccis parfois isolés, le

plus souvent groupés en amas ébauchant même des chaînettes de 6 à 8 éléments. La pratique des intra-dermo-réactions montre la sensibilité du malade aux staphylocoques et aux streptocoques.

Un traitement de désinfection locale au permanganate, à l'alcool camphré, à la pommade au collargol est associé à des injections intra-veineuses de cupranine ; il fait disparaître la majorité des placards d'acné. Le malade sort le 5 janvier 1935, pour revenir dans le service le 7 septembre 1936.

L'interrogatoire apprend qu'en Mars 1935, une nouvelle poussée s'est produite trois mois après son départ ; elle fut traitée d'abord par le cyanure de mercure, ensuite par l'acetylarsan. Le malade insiste sur le fait que, les améliorations, lorsqu'elles se produisent, sont très brutales en 1 ou 2 jours, mais ne sont pas durables.

Les lésions sont identiques à celles observées lors de la première hospitalisation leur topographie seule a varié : la face antérieure du thorax, l'abdomen, le pubis sont envahis ainsi que le bras et l'avant.bras gauche, la face latérale droite du cou et la joue du même côté.

Malgré que le B. W. fut négatif, on entreprend dès son entrée, un traitement au Novarsebenzol. Sept injections totalisent 3 gr. 30 et font bénéficier d'une grosse amélioration passagère.

En Octobre, on fait à 3 reprises une injection de 1/2 cm^3 d'anatoxine staphylococcique, et, chaque jour une injection intraveineuse de sulfate de

cuivre ; on donne, en outre, 4 comprimés d'acide ascorbutique. Cette thérapeutique ne semble pas amener d'amélioration notable. Aussi entreprend-on le traitement par le bactériophage en application locale par l'intermédiaire de la pommade préparée au laboratoire.

L'examen bactériologique du pus prélevé montre l'existence de colonies de staphylocoques dorés. L'auto-hémothérapie fut pratiquée en 3 séances ; l'examen sanguin fait le 12 novembre montra l'absence d'antiphages.

Voici le détail de l'évolution des lésions :

Le 4 novembre, le traitement local fut essayé sur les gros nodules confluents du creux sus-claviculaire droit et s'étendant sur la face latérale du cou. Dès le lendemain, l'amélioration est très nette, la douleur a disparu ainsi que la réaction inflammatoire et la suppuration. Cette amélioration se poursuit les jours suivants, les cratères se comblent et le 10 novembre, la cicatrisation est réalisée.

Devant ces résultats, nous avions entrepris le 8 novembre le traitement d'un élément voisin qui, également, dès les premières applications, cessa de suppurer et devint indolore ; aussi le 11 novembre, nous étendîmes notre traitement à tous les éléments de la face, du thorax, de l'abdomen, du dos, sauf aux 3 petits nodules du bras et de l'avant-bras, qui nous servirent de contrôle et sur lesquels des pan-

sements furent uniquement faits avec la lanoline (sans bactériophage) servant d'excipient à notre pommade.

Chaque jour, les applications sont renouvelées et nous permettent de juger des bienfaits du bactériophage ; la rapidité même de l'évolution fait que le 25 novembre, nous supprimions totalement les pansements, la majorité des éléments étant alors guéris, d'autres en voie de cicatrisation. Nous traitons à ce moment les éléments de contrôle du bras et de l'avant-bras droit ; le 7 décembre, la cicatrisation est totale et l'on peut parler de guérison.

Nous surveillons le malade dans la crainte d'une récidive jusqu'à son départ le 30 janvier 1937, et en profitons pour traiter par ouvertures, frictions ou injections locales de bactériophage, certaines pustulettes des régions mentonières et dorsales.

Vu l'évolution de la maladie par poussées successives se guérissant parfois spontanément, on pourrait penser que tout traitement aurait été susceptible de produire une telle amélioration. Cependant, nous nous croyons autorisés à admettre que le bactériophage a eu une influence incontestablement heureuse sur l'évolution de la maladie. Du jour au lendemain, tarissant la suppuration, il fit régresser le processus évolutif et rendit les lésions indolores, ce que n'avait pu réaliser aucune autre des médications employées. D'autre part, le ma-

lade surveillé durant près de deux mois, ne présenta aucune récidive. Sorti maintenant depuis plus d'un mois, il ne s'est plus représenté à nous, ce qu'il n'aurait pas manqué de faire et que nous lui avions demandé, si toutefois une rechute s'était produite.

En dernier lieu, de l'aveu même de M. Char... aucun traitement, depuis le début de l'affection, n'amena une guérison aussi complète et aussi rapide.

L'observation de la malade suivante a été présentée en détail par le Professeur Gougerot et M. Delort le 14 janvier 1937 à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie sous le titre de « Phagédénisme chronique à lésions multiples dû à un germe encore indéterminé ». Nous n'en ferons qu'un très bref exposé, n'ayant eu à soigner la malade que tardivement, alors qu'un précédent traitement avait cicatrisé la majorité des lésions, et que seuls, persistaient quelques placards suppurés sur lesquels nous avons essayé la Bactériothérapie.

Obs. 10. — Mme L..., 34 ans, entrée le 2 octobre 1936.

L'affection évolue depuis septembre 1935 et a débuté par une tuméfaction de l'aisselle droite, traitée comme un abcès par incision qui donne issue à un pus abondant. En 3 mois, de nouvelles lésions

semblables réapparaissent, toujours à l'aisselle droite et nécessitent une douzaine d'incisions. Celles-ci s'ulcèrent, ne cicatrisent point et aboutissent à la formation d'une vaste plaie de l'aisselle droite qui persiste jusqu'à ce jour.

D'autre part, de nouvelles localisations sont apparues aux deux membres inférieurs, à la face postérieure de l'épaule droite, au bras droit, à la partie antérieure de l'abdomen. Elles débutent par de petites pustulettes purulentes qui s'ulcèrent, s'agrandissent et deviennent douloureuses. La cicatrisation s'effectue lentement et reste toujours incomplète.

Actuellement, 2 octobre 1936, elle présente des lésions douloureuses disséminées sur les quatre membres et à l'aisselle droite, lésions suppurées, ulcérée, croûteuses, quelquefois cicatricielles à tendance chéloïdienne.

Cytologie. — Plusieurs examens bactériologiques du pus prélevé dans les ulcérations de l'aisselle et dans celles de la cuisse gauche ont montré, à l'examen direct, des coccis réunis en diplocoques ou en chaînettes, encapsulés ; ils sont gram négatif. Les cultures sont formées de colonies visqueuses, étalées, contenant des diplobacilles, bâtonnets se rapprochant du pneumo-bacille par leur morphologie. Cependant ils ne fermentent point le lactose et semblent plus voisins des bacilles para-typhiques. En outre, le bacté-intesti-phage de stock provoque rapidement la lyse.

Quelques séances de radiothérapie et trois piqûres par semaine d'éther benzylcinnamique amènent une amélioration considérable. Cependant, la suppuration persiste encore à la périphérie des placards situés à la face postérieure des 2 jambes, et à un élément sus-claviculaire droit.

C'est alors que, le 19 décembre 1936, on entreprend des applications locales de pommade préparée à partir du pyo et de l'intesti-phage. Les mêmes effets bienfaisants s'observent également ici, la sensibilité et la suppuration disparaissent dès les premières applications. Mais la cicatrisation ne s'ébauche que lentement, et il faut attendre le 25 janvier pour obtenir une cicatrisation quasi-totale des lésions traitées.

Entre temps était apparu un nouvel élément suppurant situé sur la hanche droite que nous pansons et qui, actuellement, est presque guéri.

Ici encore le Bactériophage nous a paru actif, aussi, étions-nous incités à en faire usage pour un second malade atteint de lésions semblables. Il n'a actuellement bénéficié que de deux applications, ce qui ne nous permet pas encore de porter un jugement.

CONCLUSIONS

Dans la première partie de ce travail, nous avons voulu donner un aperçu très bref des modalités du phénomène de lyse, des propriétés du principe lytique, et des hypothèses qu'il a soulevées quant à sa nature intime.

Dans la deuxième partie, après avoir fait connaître les essais relatifs à l'utilisation du bactériophage dans les infections cutanées, nous avons exposé nos recherches concernant l'application de cette thérapeutique dans ces mêmes infections.

1° Pour maintenir le bactériophage au contact des lésions cutanées, nous l'avons inclus dans un excipient : la lanoline.

2° La lanoline a été choisie, tant pour sa constitution chimique, n'altérant en rien le principe lytique (P. H. légèrement alcalin, voisin de 7,4), que pour sa stabilité, ce corps gras ne subissant aucun processus fermentatif.

A côté de ses propriétés calmantes et assouplissantes pour les tissus la lanoline :

a) peut incorporer environ son poids d'eau ;
b) est facilement stérilisable ;
c) conserve au bactériophage, après six semai-

nes d'inclusion, ainsi que nous l'avons vérifié, tout son pouvoir bactériolytique.

3° Mais la difficulté de la généralisation de cette thérapeutique, réside dans le fait qu'il s'agit là de techniques précises, ne pouvant être effectuées que par un praticien accoutumé aux manipulations de laboratoire.

En somme, nous présentons une méthode qui paraît profitable aux malades atteints de certaines affections cutanées, pyodémites, furoncles, dermo-épidermites, sycosis, acné conglobata, phage denisme, et dont les observations recueillies par d'autres et par nous-mêmes nous ont montré l'inocuité d'abord, et l'activité de destruction microbienne ensuite.

Vu : *Le Doyen*,
G. Roussy

Vu : *Le Président*,
Gougerot.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. Charléty.

BIBLIOGRAPHIE

1896 Hankin. — Annales de l'Inst. Pasteur t. X. N° 9.

1915 Twort. — The Lancet (4 décembre).

1916 Gougerot. — Les dermo-épidémites microbiennes de guerre et leur traitement (Prix Bréant, Revue de Médecine, N°s 5, 6, 7, 8, Mai-Juillet).

1917 Gildmeister. — Cent. für Balk orig.

D'Hérelle. — Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques (C.R. Ac. des Sc., t.165, p.373),

1918 — Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage (C.R. Soc. Biol. p.1160, 7 déc.)

— Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysentérie bacillaire (C.R.Ac. d. Sc. t.167, p.970).

1919 — Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde (C.R. Ac. des Sc. t.168, p.631).

— Sur une épizootie de typhose aviaire (ib. t.169, p. 817),

— Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire (ib. p.932).

1920 — Le processus de défense contre les bacilles intestinaux et l'étiologie des maladies d'origine intestinale (ib. t.170, p.72).

— Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage (C.R.Soc.Biol. p. 97, 31 janv.).

Kabeshima. — Sur un ferment d'immunité bactériolysant du mécanisme d'immunité des maladies infectieuses intestinales, de la nature du dit « microbe filtrant bactériophage de d'Hérelle » (ib., p. 219, 28 février),

D'Hérelle. — Sur le microbe bactériophage (ib. p.274, 6 mars).

Kabeshima. — Sur le ferment d'immunité bactériolysant (ib. p.471, 17 avril).

Bordet et Ciucca. — Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmisible (C. R. Soc. Biol. Belge, p. 1293, 9 octobre).
— Le bactériophage de d'Hérelle, sa production et son interprétation (ib. p. 1296).

Dumas. — Sur la présence du bactériophage dans l'intestin, dans la terre et dans l'eau (C.R. Soc. Biol., p. 1314, 20 octobre).

D'Hérelle. — Sur la nature du principe bactériophage (ib., p. 1320).

1921 — Le microbe bactériophage, agent d'immunité dans la peste et le barbone (C.R. Ac. des Ss., t.172, p.99, 3 janvier).

Gratia. — Influence de la réaction du milieu sur l'autolyse microbienne transmissible (C. R. Soc. Biol. Belge, p.275, 29 janvier).

Bordet et Ciucca. — Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible (ib., p.276).
— Spécificité de l'autolyse microbienne transmissible (ib., p.278).
— Autolyse microbienne et sérum autolytique (ib., p. 280).

D'Hérelle. — Rôle du bactériophage dans l'immunité (C.R. Soc. Biol. p.538, 19 mars).

Eliava et Pozerski. — Sur les caractères nouveaux présentés par le bacille de Shiga ayant résisté à l'action du bactériophage de d'Hérelle (ib., p. 708, 23 avril).

D'Hérelle et Eliava. — Sur le sérum anti bactériophage (ib., p.719).

Bruynoghe et Maisin. — Au sujet des microbes devenus résistants au principe bactériophage (ib.p.847, 30 av.)

D'Hérelle. — Sur la nature du bactériophage (ib., p. 908, 21 mai).

Gratia. — L'autolyse transmissible du staphy. et l'action coagulante des cultures lysées (ib. t.85, p.25).

Eliava et Pozerski. — De l'action destructive des sels de quinine sur le bactériophage de d'Hérelle (ib., p. 139, 25 juin).

Appelmans. — Le bactériophage dans l'organisme (ib., p. 722, 8 octobre).

Gratia et Jaumain. — Identité du phénomène de Twort et du phénomène de d'Hérelle (ib. p.880).

D'Hérelle et Pozerski. — Action de la température sur le bactériophage (ib. p.1011, 3 déc.).

Bruynoghe et Maisin. — Le principe bactériophage du staphy (ib. p.1118 et suivantes, 3 décembre).

1922. Beckerich et Hauduroy. — Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde (C.R. Soc. Biol., p. 168, 21 janvier).

Gratia. — (Ib., p. 276).

Bruynoghe et Maisin. — Au sujet de la réaction consécutive à l'injection du bactériophage (ib., p.294).

Lisbonne, Boulet et Carrère. — Sur l'obtention du principe bactériophage au moyen d'exsudats leucocytaires in vitro (ib. p.340, 15 février).

Gratia. — La lyse transmissible du staphy. et ses applications thérapeutiques (Bull. Ac. Royale de Belgique, p.72, 25 février).

D'Hérelle. — Sur la présence du bactériophage dans leucocytes (C.R. et Mémoires de la Soc. Biol. et de ses filiales, p. 477, 4 mars).

Gratia et Jaumain. — Au sujet des réactions consécutives aux injections du principe lytique staphy. (Ib. pp. 519-520).

Bastin.— Le phénomène de d'Hérelle (Thèse, Lille 1922).

Courcoux, Philibert et Cordey. — (Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 7 juillet).

1923. Hauduroy. — Progrès Méd., 10 février.

D'Hérelle. — Sur un principe bactériolysant non bactériophage (C. R. Soc. Biol.).

1924 Haududroy. — Sensibilisation d'animaux à diverses injections par le bactériophage de d'Hérelle (C. R. Soc. Biol.).

Da Costa Cruz. — (C. R. Soc. Biol., t.91, p.845).

Arloing, Dufour, Bouvier et Sempé. — (Soc. Méd. Hôpit. de Lyon, 13 mai).

Charles Richet fils, Aznard et Delarue. — (Soc. Méd. Hôp., 12 juin).

Mourret. — Traitement des infections à staphy. par le bactériophage de d'Hérelle (Thèse, Paris).

Arloing et Sempé. — (C.R. Soc. Biol. 7 juillet).

Gougerot et Peyre. — (C.R. Soc. Biol. t.91, p.452, 12 juillet).
— (Soc. Dermato. p.420).

1924. Haududroy. — Les cultures secondaires après filtration dans le phénomène de d'Hérelle (C.R. Soc. Biol. 29 nov. et 13 déc.).

1925 — Le rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde (Presse Médicale).

Courcoux et Haududroy. — Hémoculture passagèrement positive dans une fièvre typhoïde à défervescence rapide (Soc. Méd. Hôpitaux).

Bazy. — (C.R. Soc. Biol., p. 485).

Gougerot et Peyre. — Revue pratique des maladies des pays chauds (février 1925, n° 8, p. 118).

Haududroy. — Le bactériophage et son comportement (Lefrançois).

Dalsace. — (Thèse, Paris),

1926 D'Hérelle. — Le bactériophage et son comportement (Masson et Cie, éditeurs),

1928 Sertic. — Central f. Bakt. I or, 1929, t.CX, C.AAV.

Raiga. — Une cause d'insuccès du traitement par le bactériophage de d'Hérelle (Journal des Prat., n°48, 1er décembre).

1929 — Traitement des furoncles en anthrax par le bactériophage de d'Hérelle (Presse méd., N°12, février).

Blum et Peyre. — Traitement de l'acné par le bactériophage (Soc. Franç. de Dermato. et Syph.).

Blum et Meyer. — (Bull. Méd. Avril).

1930 Raiga. — Rôle des antiphages dans la bactériophagie provoquée (C.R. Soc. Biol., N° 22).
— Traitement des infections staphy. par le bactériophage de d'Hérelle (Revue Méd., sept. et nov.).

D'Hérelle, R. Malone et N. Lahiri. — Indian Med. Research Memories, Calcutta, 1930.

1932 Peyre et Braunberger. — (Progrès Méd., N°5, 30 janv.)

Raiga. — Traitement des furoncles et anthrax de la face par le bactériophage (Bull. et Mém. de la Soc. des Chirurgiens de Paris, 16 déc.).

1933 D'Hérelle. — Le bactériophage et ses applications thérapeutiques (Pratique Méd. illustrée. Gaston Doin et Cie, éditeurs).

1934 Raiga. — Rôle du terrain organique dans l'évolution et le traitement de la furonculose, antiphages et hyperglicémie (Bull. et Mémoires, Soc. Chirurgiens, Paris 19 octobre).
— Le Staphy. et le bactériophage (Arch. Hosp. Oct.).

Morison. — (Indian Journal of Medical Research, t.21, p. 791).

1936. — Le Bactériophage et ses applications thérapeutiques sous la direction de E. Peyre (La Médecine).

Raiga. — (Bulletins et Mémoires de la Soc. des Chirurgiens de Paris. Séance du 6 Nov.).

OUVRAGES CONSULTÉS

Hauduroy.— Le Bactériophage de d'Hérelle (Lefrançois, 1925).

D'Hérelle. — Le Bactériophage (Masson, 1921).
— Le Bactériophage et son comportement (Masson et Cie, 1926).

Tzanck. — Immunité, intolérance, biophylaxie (Masson et Cie, éditeurs, 1932).

D'Hérelle et Le Louet. — Le Bactériophage, son rôle dans l'immunité. Monographies de l'Institut Pasteur (Masson éditeur).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE 13

Le phénomène de d'Hérelle 15

Problème de la nature du bactériophage 21

L'Ubiquité du bactériophage 31

Le Bactériophage et le problème de l'immunité . . 34

Conditions nécessaires à la production du phénomène de lyse 41

DEUXIEME PARTIE 45

Posologie et mode d'emploi 51

OBSERVATIONS RECUEILLIES 55

CONCLUSIONS 69

BIBLIOGRAPHIE 71